

Perbedaan Tolerabilitas Meloxicam dengan Natrium Diklofenak terhadap Saluran Cerna pada Pasien Rawat Jalan di Poliklinik Penyakit Saraf Rumkital Dr. Mintohardjo Jakarta 2011

Lailan Azizah

Departemen Farmasi, Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam, Universitas Indonesia, Depok 16424, Indonesia

E-mail: azizah.lailan@yahoo.co.id

Abstrak

Obat anti inflamasi non steroid dihubungkan dengan insiden efek samping yang tinggi terhadap saluran cerna. Penghambatan enzim siklooksigenase merupakan dasar efikasi dan toksisitas obat anti inflamasi non steroid. Penelitian ini bertujuan untuk mengevaluasi jenis obat anti inflamasi non steroid yang digunakan di poliklinik penyakit saraf Rumkital Dr. Mintohardjo Jakarta dan mengevaluasi tolerabilitas meloxicam 15 mg dengan natrium diklofenak 100 mg terhadap saluran cerna. Metode penelitian ini observasi *cross-sectional* dan *cohort* prospektif pada periode Desember 2010–Maret 2011. Pengambilan data mengenai keluhan dispepsia terkait penggunaan obat anti inflamasi non steroid terdiri dari nyeri abdomen atas, mual, muntah, kembung abdomen dan cepat kenyang dilakukan melalui wawancara berdasarkan kuesioner PADYQ (*The porto alegre dyspeptic symptoms questionnaire*) yaitu sebelum, setelah 2 minggu, dan setelah 4 minggu pengobatan. Hasil penelitian menyatakan obat anti inflamasi non steroid paling banyak diresepkan di poliklinik penyakit saraf Rumkital Dr. Mintohardjo adalah meloxicam (48,21%), selanjutnya natrium diklofenak (31,07%), asam mefenamat (15,36%), piroxicam (3,93%) dan asetaminofen (1,43%). Meloxicam secara bermakna menunjukkan resiko yang lebih kecil terhadap insiden saluran cerna daripada natrium diklofenak setelah 2 minggu pengobatan dalam hal keluhan nyeri abdomen atas dan kembung abdomen dengan nilai kebermaknaan pengujian masing-masing sebesar 0,020 dan 0,037. Berdasarkan hasil penelitian ini diketahui meloxicam memiliki tolerabilitas saluran cerna lebih baik daripada natrium diklofenak setelah 2 minggu pengobatan.

Abstract

Perbedaan Tolerabilitas Meloxicam dengan Natrium Diklofenak terhadap Saluran Cerna pada Pasien Rawat Jalan di Poliklinik Penyakit Saraf Rumkital Dr. Mintohardjo, Jakarta 2011. Non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) are associated with a high incidence of gastrointestinal side-effects. Inhibition of the cyclooxygenase (COX) enzyme is the basis for both the efficacy and toxicity of NSAIDs. The aim of this study was to evaluate the non-steroidal anti-inflammatory drugs were used in neuro polyclinic hospital of Dr. Mintohardjo Jakarta, and to evaluate gastrointestinal tolerability of meloxicam 15 mg compared with diclofenac sodium 100 mg. The method of this study was cross-sectional observation and cohort prospective on December 2010-March 2011. The data of dyspepsia associated were used non-steroidal anti-inflammatory drugs consist of pain in upper abdomen, nausea, vomiting, upper abdominal bloating and early satiety collected with PADYQ (The porto alegre dyspeptic symptoms questionnaire) were assessed at baseline and after 2 and 4 weeks of treatment. The non-steroidal anti-inflammatory drugs used in neuro polyclinic hospital of Dr. Mintohardjo Jakarta were meloxicam (48.21%), diclofenac sodium (31.07%), mefenamic acid (15.36%), piroxicam (3.93%) dan acetaminophen (1.43%). Insiden of adverse event after 2 weeks treatment was significantly lower in the meloxicam group compared with diclofenac sodium group in pain in upper abdomen and upper abdominal bloating ($p=0.020$ and $p=0.037$). These result suggest that meloxicam was much better tolerated than diclofenac sodium after 2 weeks treatment.

Keywords: diclofenac sodium, gastrointestinal tolerability, meloxicam, non-steroidal anti-inflammatory drugs

Pendahuluan

Obat anti inflamasi non steroid digunakan secara luas pada penanganan nyeri. Penggunaan anti inflamasi non

steroid pada populasi berusia 45 tahun atau lebih, 4 sampai 5 kali lebih besar dibandingkan populasi berusia dibawah 45 tahun. Dari penelitian epidemiologi yang dilakukan di UK menunjukkan 1 dari 5 populasi berusia

65 sampai 74 tahun menggunakan anti inflamasi non steroid.¹

Obat anti inflamasi nonsteroid sebagian besar merupakan inhibitor nonselektif enzim siklooksigenase-1(COX-1) dan siklooksigenase-2 (COX-2), obat golongan ini dihubungkan dengan berbagai gejala komplikasi saluran cerna.² Secara umum, sedikitnya 10 sampai 20 % pasien mengalami dispepsia setelah menggunakan obat ini. Dalam periode enam bulan pengobatan, 5 sampai 15% pasien artritis diperkirakan menghentikan pengobatan karena dispepsia. Tingkat mortalitas pasien yang dirawat karena pendarahan saluran cerna atas terkait penggunaan anti inflamasi non steroid sekitar 5 sampai 10%.³

Penelitian meta-analisis tentang variabilitas resiko komplikasi obat anti inflamasi non steroid menyatakan bahwa ibuprofen menunjukkan risiko paling kecil menyebabkan komplikasi saluran cerna diikuti oleh diklofenak, azapropazon, dan tolmetin. Ketoprofen dan piroxicam menunjukkan resiko tertinggi, sedangkan indometasin, naproxen, sulindac dan aspirin menunjukkan resiko intermediet. Ibuprofen pada dosis yang lebih tinggi menyebabkan resiko komplikasi saluran cerna setara dengan naproxen dan indometasin.⁴

Penelitian mengenai perbandingan tolerabilitas saluran cerna obat anti inflamasi non steroid pernah dilakukan di negara lain tetapi belum pernah dilakukan di Rumkital Dr. Mintohardjo Jakarta.

Tujuan penelitian ini untuk mengetahui jenis obat anti inflamasi non steroid yang digunakan pada pengobatan nyeri di poliklinik penyakit saraf Rumkital Dr. Mintohardjo Jakarta dan membandingkan tolerabilitas obat anti inflamasi non steroid meloxicam 15 mg dengan natrium diklofenak 100 mg per hari terhadap saluran cerna.

Metode Penelitian

Rancangan penelitian yang dipilih adalah observasi *cross-sectional* untuk mengetahui jenis obat anti inflamasi non steroid dan *cohort* prospektif untuk membandingkan tolerabilitas obat anti inflamasi non steroid terhadap saluran cerna pada periode Desember 2010–Maret 2011 terhadap data primer berupa wawancara dan data sekunder rekam medis pasien. Wawancara dilakukan sebanyak tiga kali yaitu sebelum, setelah 2 minggu dan 4 minggu menggunakan obat. Wawancara dilakukan menggunakan questioner yang telah tervalidasi (*PADYQ: The porto alegre dyspeptic symptoms questionnaire*).⁵

Populasi penelitian seluruh pasien rawat jalan yang mendapat terapi obat analgetik dan anti inflamasi non steroid di poliklinik penyakit saraf Rumkital Dr.

Mintohardjo Jakarta, sedangkan sampel penelitian pasien yang mendapat terapi obat analgetik dan anti inflamasi non steroid yang memenuhi kriteria inklusi.

Kriteria inklusi adalah pasien peserta asuransi kesehatan (pasien ASKES) yang pernah mendapat terapi obat analgetik dan anti inflamasi non steroid tidak kurang dari satu minggu dan tidak lebih dari 4 minggu yang menjalani pengobatan rawat jalan di poliklinik penyakit saraf Rumkital Dr. Mintohardjo Jakarta, pasien bersedia ikut dalam penelitian dan pasien berusia 45 tahun atau lebih. Kriteria eksklusi adalah pasien dengan riwayat infeksi *H. pylori*, pasien mendapat terapi antikoagulan dan pasien mendapat terapi kortikosteroid.

Tolerabilitas diukur dengan membandingkan rata-rata (mean) skor dispepsia dan perubahan skor sebelum menggunakan obat anti inflamasi non steroid dibandingkan terhadap skor setelah menggunakan obat anti inflamasi non steroid. Perubahan rata-rata skor yang lebih kecil menunjukkan tingkat gejala dispepsia yang lebih rendah, dan menyatakan bahwa obat tersebut memiliki tolerabilitas lebih baik.⁶

Hasil dan Pembahasan

Karakteristik responden. Jumlah responden yang diwawancara pada penelitian sebanyak 148 orang dan memenuhi kriteria inklusi sebanyak 114 orang terdiri dari laki-laki sebanyak 40 orang (35,09%) dan perempuan sebanyak 74 orang (64,91%).

Kelompok responden yang mendapat meloxicam, termuda berusia 47 tahun dan yang paling tua berusia 85 tahun. Paling banyak kelompok usia 55-64 tahun yaitu 27 orang (45,76%) selanjutnya kelompok usia ≥ 65 tahun 23 orang (38,98%) dan kelompok usia 45-54 tahun 9 orang (15,26%). Kelompok responden yang mendapat natrium diklofenak, termuda berusia 46 tahun dan yang paling tua berusia 78 tahun. Paling banyak kelompok usia ≥ 65 tahun 27 orang (49,09%), selanjutnya kelompok usia 55-64 tahun 20 orang (36,36%) dan kelompok usia 45-54 tahun 8 orang (14,55%). Hasil ini sesuai dengan literatur bahwa prevalensi pasien dengan keluhan nyeri meningkat seiring dengan bertambahnya usia, menyebabkan tingginya penggunaan obat anti inflamasi non steroid pada pasien lanjut usia.¹

Responden penelitian sebagian besar berjenis kelamin perempuan yang terdiri dari 43 orang (72,88%) pada responden yang mendapat meloxicam dan 31 orang (56,36%) pada natrium diklofenak. Hal ini sesuai dengan literatur yang menyatakan bahwa keluhan nyeri pinggang merupakan masalah kesehatan masyarakat yang penting pada semua negara. Secara keseluruhan, nyeri pinggang merupakan keluhan yang paling banyak dijumpai (49%). Faktor resiko nyeri pinggang antara

lain meliputi usia dan jenis kelamin. Pada laki-laki resiko nyeri pinggang meningkat sampai usia 50 tahun kemudian menurun, tetapi pada perempuan tetap terus meningkat. Peningkatan insiden pada perempuan yang berusia lebih 50 tahun kemungkinan berkaitan dengan osteoporosis. Faktor ini menyebabkan penggunaan obat anti inflamasi non steroid lebih tinggi pada perempuan.⁷

Lama pengobatan. Hasil penelitian tidak satupun responden yang mendapatkan pengobatan kurang dari 2 minggu. Sebagian besar responden mendapatkan pengobatan 2 minggu yaitu pada responden yang mendapatkan meloxicam sebanyak 32 orang (54,24%) dan responden yang mendapatkan natrium diklofenak sebanyak 28 orang (50,91%).

Penulisan resep obat anti inflamasi non steroid oleh dokter yang merawat di poliklinik penyakit saraf Rumkital Dr. Mintohardjo Jakarta umumnya untuk pengobatan 2 minggu dan 4 minggu (1 bulan). Hal ini disebabkan karena sebagian besar pasien yang berobat ke poliklinik penyakit saraf Rumkital Dr. Mintohardjo Jakarta merupakan pasien peserta ASKES yang sudah lanjut usia dengan berbagai keluhan mobilisasi sehingga untuk kenyamanan pasien maka obat umumnya diresepkan untuk satu bulan, sedangkan pasien yang mendapatkan resep obat anti inflamasi untuk pengobatan 2 minggu umumnya pasien ini juga sedang menjalani fisioterapi di Rumkital Dr. Mintohardjo Jakarta.

Jenis obat anti inflamasi non steroid yang digunakan di poliklinik penyakit saraf Rumkital Dr. Mintohardjo Jakarta. Obat anti inflamasi non steroid paling banyak diresepkan di poliklinik penyakit saraf Rumkital Dr. Mintohardjo Jakarta adalah meloxicam, selanjutnya natrium diklofenak, asam mefenamat, piroxicam dan asetaminofen. Jenis obat anti inflamasi non steroid yang digunakan sesuai dengan daftar obat analgetik dan anti inflamasi non steroid yang tersedia untuk pasien ASKES meliputi : asetosal, fenilbutazon, ibuprofen, metampiron, asetaminofen, asam mefenamat, ketorolak, diklofenak, ketoprofen, meloxicam dan piroxicam.⁸

Tolerabilitas obat anti inflamasi non steroid terhadap saluran cerna. Penilaian tolerabilitas meloxicam dan natrium diklofenak berdasarkan rata-rata skor PADYQ pada Tabel 1 dan perubahan rata-rata skor PADYQ pada Tabel 2.

Sebelum pengobatan, keluhan dispepsia lebih besar pada kelompok responden yang mendapatkan meloxicam. Keluhan dispepsia yang paling umum nyeri abdomen, mual dan kembung abdomen dengan rata-rata skor pada kelompok meloxicam masing-masing sebesar 0,69, 0,47 dan 0,07, dibandingkan kelompok natrium diklofenak masing-masing sebesar 0,27, 0,42 dan 0,05.

Tabel 1. Penilaian Tolerabilitas Meloxicam dan Natrium Diklofenak berdasarkan Rata-rata (Mean) Skor PADYQ

Keluhan	Rata-rata (n=114)				Rata-rata (n=54)	
	Sebelum pengobatan		Setelah 2 minggu		Setelah 4 minggu	
	M	D	M	D	M	D
Nyeri abdomen	0,69	0,27	1,27	1,33	1,48	1,56
Mual	0,47	0,42	1,10	0,96	1,59	0,85
Muntah	0,02	0,02	0,03	0,05	0,07	0,00
Kembung abdomen	0,07	0,05	0,54	0,67	0,22	0,93
Cepat kenyang	0,00	0,00	0,10	0,00	0,19	0,00

Keterangan: M = meloxicam, D = natrium diklofenak

Tabel 2. Penilaian Tolerabilitas Meloxicam dan Natrium Diklofenak berdasarkan Perubahan Rata-Rata Skor PADYQ

Keluhan	Perubahan rata-rata skor					
	Sebelum vs 2 minggu (n=114)			Sebelum vs 4 minggu (n=54)		
	M	D	P	M	D	P
Nyeri abdomen	0,58	1,06	0,020	0,63	1,41	0,165
Mual	0,63	0,54	0,023	1,33	0,48	0,074
Muntah	0,01	0,03	0,461	0,07	0,00	0,579
Kembung abdomen	0,47	0,62	0,037	0,22	0,82	0,366
Cepat kenyang	0,10	0,00	0,290	0,19	0,00	0,373

Keterangan: M = meloxicam, D = natrium diklofenak, P = signifikansi

Keluhan muntah setara antara kedua kelompok dengan rata-rata skor sebesar 0,02. Tidak satupun responden pada kedua kelompok yang mengalami keluhan cepat kenyang.

Setelah 2 minggu pengobatan, rata-rata skor tertinggi pada kelompok responden yang mendapatkan meloxicam keluhan nyeri abdomen sebesar 1,27 dan terendah keluhan muntah sebesar 0,03. Kelompok responden yang mendapatkan natrium diklofenak keluhan tertinggi nyeri abdomen sebesar 1,33 dan terendah keluhan cepat kenyang sebesar 0,00.

Perubahan rata-rata skor nyeri abdomen setelah 2 minggu pengobatan terhadap rata-rata skor sebelum pengobatan, untuk keluhan nyeri abdomen, kembung abdomen dan muntah lebih besar pada kelompok responden yang mendapatkan natrium diklofenak yaitu masing-masing sebesar 1,06, 0,62 dan 0,03

dibandingkan kelompok meloxicam sebesar 0,58, 0,47 dan 0,01. Sedangkan keluhan mual dan cepat kenyang lebih besar pada kelompok responden meloxicam yaitu sebesar 0,63 dan 0,10 dibandingkan kelompok natrium diklofenak sebesar 0,54 dan 0,00.

Setelah 4 minggu pengobatan, rata-rata skor tertinggi pada kelompok responden yang mendapatkan meloxicam keluhan mual sebesar 1,59 dan terendah muntah 0,07. Kelompok responden yang mendapatkan natrium diklofenak keluhan tertinggi nyeri abdomen sebesar 1,56 dan terendah keluhan muntah dan cepat kenyang sebesar 0,00.

Perubahan rata-rata skor nyeri abdomen setelah 4 minggu pengobatan terhadap rata-rata skor sebelum pengobatan, keluhan nyeri abdomen dan kembung abdomen lebih besar pada kelompok responden natrium diklofenak yaitu sebesar 1,41 dan 0,82 dibandingkan kelompok meloxicam sebesar 0,63 dan 0,22. Sedangkan keluhan mual, muntah dan cepat kenyang lebih besar pada kelompok responden meloxicam yaitu sebesar 1,33, 0,07 dan 0,19 dibandingkan kelompok natrium diklofenak sebesar 0,48, 0,00 dan 0,00.

Meloxicam secara umum menunjukkan tolerabilitas lebih baik terhadap saluran cerna dibandingkan natrium diklofenak. Keluhan dispepsia paling umum setelah 2 minggu dan 4 minggu pengobatan, pada kelompok natrium diklofenak nyeri abdomen dan kembung abdomen sedangkan pada kelompok meloxicam keluhan mual.

Perbedaan tolerabilitas meloxicam dan natrium diklofenak setelah 2 minggu pengobatan dalam hal keluhan nyeri abdomen, mual dan kembung abdomen menunjukkan kebermaknaan pengujian yang sangat baik yaitu masing-masing sebesar 0,020, 0,023 dan 0,037. Nilai ini lebih kecil jika dibandingkan dengan kebermaknaan α 0,05. Keluhan muntah dan cepat kenyang lebih besar pada kelompok meloxicam daripada kelompok natrium diklofenak, tetapi hasil analisis per-bedaan tolerabilitas meloxicam dengan natrium diklofenak dalam hal keluhan muntah dan cepat kenyang tidak menunjukkan kebermaknaan yang baik ($\alpha > 0,05$).

Setelah 4 minggu pengobatan perbedaan tolerabilitas antara meloxicam dengan natrium diklofenak secara umum tidak menunjukkan kebermaknaan yang baik ($\alpha > 0,05$). Hasil analisis untuk keluhan nyeri abdomen, mual, muntah, kembung abdomen dan cepat kenyang masing-masing sebesar 0,165, 0,074, 0,579, 0,366, dan 0,373.

Hasil penelitian ini sesuai dengan penelitian lainnya tentang tolerabilitas meloxicam terhadap saluran cerna. Dequeker *et al.*,⁹ melakukan penelitian tentang tolerabi-

litas meloxicam 7,5 mg dengan piroxicam 20 mg diberikan sehari sekali selama 28 hari pada pasien osteoarthritis. Hasil penelitian menunjukkan bahwa insiden efek samping terhadap saluran cerna secara signifikan lebih rendah pada kelompok meloxicam daripada piroxicam.

Penelitian lain membandingkan tolerabilitas meloxicam 7,5 mg dengan diklofenak 100 mg *slow release* diberikan sehari sekali selama 28 hari, hasil penelitian menunjukkan kejadian efek samping dilaporkan secara signifikan lebih rendah pada kelompok meloxicam dibandingkan kelompok diklofenak ($p < 0,05$).¹⁰

Penelitian tentang perbandingan tolerabilitas meloxicam 7,5 mg dengan diklofenak 100 mg *slow release* dilakukan juga oleh Valat *et al.* (2001).¹¹ Tolerabilitas terhadap saluran cerna dinilai sebanyak 4 kali yaitu pada *baseline*, setelah 3 hari, 7 hari dan 14 hari pemberian obat anti inflamasi non steroid. Hasil penelitian ini menyatakan meloxicam dan diklofenak memiliki efikasi yang setara dalam hal mengatasi nyeri akut terkait osteoarthritis, dan meloxicam secara signifikan lebih baik daripada diklofenak dalam hal tolerabilitas selama 2 minggu pemberian.

Penelitian lebih lanjut tentang analisis data keamanan uji klinik meloxicam. Dalam analisis ini, meloxicam 7,5 mg dan 15 mg dibandingkan dengan piroxicam 20 mg, diklofenak 100 SR dan naproxen 750-1000 mg. Hasil analisis menyatakan meloxicam pada dosis 7,5 mg dan 15 mg secara signifikan ditoleransi lebih baik daripada semua jenis obat anti inflamasi non steroid pembanding dalam hal efek samping terkait saluran cerna. Berdasarkan penelitian ini dinyatakan meloxicam mempunyai tolerabilitas yang superior terhadap saluran cerna dibandingkan piroxicam dan obat anti inflamasi non steroid standar lainnya.⁹

Efek terapi maupun efek samping obat anti inflamasi non steroid sebagian besar dihubungkan dengan penghambatan biosintesis prostaglandin. Golongan obat ini menghambat enzim siklooksigenase sehingga konversi asam arakhidonat menjadi PGG₂ terganggu. Prostaglandin banyak ditemukan dimukosa lambung dengan fungsi menghambat sekresi asam lambung dan merangsang sekresi mukus usus halus yang bersifat sitoprotektif. Selain itu kebanyakan obat anti inflamasi non steroid bersifat asam sehingga lebih banyak terkumpul dalam sel yang bersifat asam seperti lambung, ginjal dan jaringan inflamasi.¹² Obat anti inflamasi menyebabkan iritasi lokal pada mukosa lambung. Obat golongan ini mengganggu barrier mukosa, mengurangi produksi bikarbonat dan secara langsung merusak epitel mukosa lambung.¹³

Obat anti inflamasi non steroid standar dapat menimbulkan efek samping yang luas terhadap saluran cerna,

tetapi terdapat perbedaan dalam hal frekwensi efek samping, kerusakan mukosa dan komplikasi saluran cerna yang serius. Ibuprofen dinyatakan mempunyai resiko paling rendah, diklofenak, naproxen dan indometasin mempunyai resiko terhadap saluran cerna yang setara tetapi lebih besar dari ibuprofen. Piroxicam dinyatakan mempunyai resiko lebih besar. Resiko saluran cerna yang paling besar adalah azapropazon. Aspirin dapat menyebabkan toksisitas saluran cerna pada dosis rendah yang digunakan untuk profilaksis kardiovaskuler.¹⁴

Perbedaan tolerabilitas terhadap saluran cerna antara meloxicam dan diklofenak disebabkan karena perbedaan dalam hal penghambatan terhadap COX-1 dan COX-2. Meloxicam termasuk obat anti inflamasi non steroid kelas yang baru. Meloxicam dinyatakan lebih selektif menghambat COX-2 tetapi selektifitasnya ini lebih kecil daripada celecoxib atau rofecoxib. Diklofenak merupakan penghambat siklooksigenase yang kuat dengan potensi yang lebih besar daripada naproksen.¹⁵ Diklofenak menunjukkan selektifitas yang setara antara COX-1 dan COX-2.¹⁶

Hasil penelitian ini sesuai dengan teori bahwa perbedaan tolerabilitas antara obat anti inflamasi non steroid terhadap saluran cerna dipengaruhi oleh selektifitasnya terhadap enzim siklooksigenase, yang dimediasi oleh COX-1. COX-1 sebagian besar terdapat pada sel-sel epitel lambung dan merupakan sumber utama pembentukan prostaglandin sitoprotektif. Penghambatan COX-1 diperkirakan akan menimbulkan kejadian yang tidak diinginkan pada saluran cerna.¹⁷

Pemilihan obat anti inflamasi yang relatif selektif menghambat COX-2 daripada COX-1 dapat menjadi salah satu strategi dalam mengembangkan tolerabilitas yang lebih baik dalam pengobatan pasien nyeri musculoskeletal sehingga dapat menurunkan morbiditas dan mortalitas terkait dengan penggunaan obat anti inflamasi non steroid standar.

Pemberian senyawa gastroprotektif. Responden yang mendapat meloxicam mendapatkan senyawa gastroprotektif yang berfungsi sebagai profilaksis terhadap kejadian efek samping obat anti inflamasi terhadap saluran cerna, yaitu sebanyak 30 orang (50,84%) terdiri dari lanzoprazol 1 orang (1,69%) dan ranitidin 29 orang (49,15%). Responden yang mendapat natrium diklofenak mendapatkan senyawa gastroprotektif sebanyak 48 orang (87,28%) terdiri dari lanzoprazol 2 orang (3,64%) dan ranitidin 46 orang (83,64%).

Keluhan dispepsia secara umum lebih besar pada kelompok responden yang menggunakan senyawa gastroprotektif. Rata-rata skor dan perubahan rata-rata skor sebelum, setelah 2 minggu dan setelah 4 minggu pengobatan lebih besar pada kelompok responden yang menggunakan senyawa gastroprotektif dibandingkan kelompok responden yang tidak menggunakan senyawa gastroprotektif. Penilaian pengaruh pemberian senyawa gastroprotektif terhadap tolerabilitas meloxicam dan natrium diklofenak pada Tabel 3 dan Tabel 4.

Perbedaan tolerabilitas antara kelompok responden yang menggunakan senyawa gastroprotektif dengan kelompok responden yang tidak menggunakan senyawa gastroprotektif setelah 2 minggu pengobatan menunjukkan kebermaknaan pengujian yang baik untuk keluhan kembung abdomen yaitu sebesar 0,037, sedangkan dalam hal keluhan nyeri abdomen, mual, muntah dan cepat kenyang tidak menunjukkan kebermaknaan pengujian yang baik, yaitu masing-masing sebesar 0,086, 0,202, 0,461 dan 0,290. Nilai ini lebih besar dari kebermaknaan alpha 0,05.

Setelah 4 minggu pengobatan, perbedaan tolerabilitas antara kelompok responden yang menggunakan senyawa gastroprotektif dengan kelompok responden yang tidak menggunakan senyawa gastroprotektif tidak menunjukkan kebermaknaan pengujian yang baik (alpha >0,05). Hasil analisis untuk keluhan nyeri abdomen, mual, muntah, kembung abdomen dan cepat kenyang masing-masing sebesar 0,239, 0,371, 0,579, 0,366, dan 0,373.

Tabel 3. Penilaian Pengaruh Pemberian Senyawa Gastroprotektif terhadap Tolerabilitas Meloxicam dan Natrium Diklofenak berdasarkan Rata-rata (Mean) Skor PADYQ

Keluhan	Rata-rata (n=114)								Rata-rata (n=54)			
	Sebelum pengobatan				Setelah 2 minggu				Setelah 4 minggu			
	Meloxicam		Diklofenak		Meloxicam		Diklofenak		Meloxicam		Diklofenak	
	(-)	(+)	(-)	(+)	(-)	(+)	(-)	(+)	(-)	(+)	(-)	(+)
Nyeri abdomen	0,34	1,03	0,00	0,31	0,66	1,87	0,00	1,52	0,87	2,25	0,00	1,68
Mual	0,00	0,93	0,00	0,48	0,41	1,77	0,00	1,10	0,80	2,58	0,00	0,92
Muntah	0,00	0,03	0,00	0,02	0,00	0,07	0,00	0,06	0,00	0,17	0,00	0,00
Kembung abdomen	0,00	0,13	0,00	0,06	0,00	1,07	0,00	0,77	0,00	0,50	0,00	1,00
Cepat kenyang	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,20	0,00	0,00	0,13	0,25	0,00	0,00

Keterangan: (-) : tidak ada pemberian senyawa gastroprotektif
(+) : ada pemberian senyawa gastroprotektif

Tabel 4. Penilaian Pengaruh Pemberian Senyawa Gastroprotektif terhadap Tolerabilitas Meloxicam dan Natrium Diklofenak berdasarkan Perubahan Rata-rata (Mean) Skor PADYQ

Keluhan	Perubahan rata-rata skor									
	Sebelum vs 2 minggu (n=114)					Sebelum vs 4 minggu (n=54)				
	Meloxicam		Diklofenak		P	Meloxicam		Diklofenak		P
	(-)	(+)	(-)	(+)		(-)	(+)	(-)	(+)	
Nyeri abdomen	0,32	0,84	0,00	1,21	0,086	0,20	1,17	0,00	1,52	0,239
Mual	0,41	0,84	0,00	0,62	0,202	0,80	2,00	0,00	0,52	0,371
Muntah	0,00	0,04	0,00	0,04	0,461	0,00	0,17	0,00	0,00	0,579
Kembung abdomen	0,00	0,94	0,00	0,71	0,037	0,00	0,50	0,00	0,88	0,366
Cepat kenyang	0,00	0,20	0,00	0,00	0,290	0,13	0,25	0,00	0,00	0,373

Keterangan:

(-) : tidak ada pemberian senyawa gastroprotektif

(+) : ada pemberian senyawa gastroprotektif

P : signifikansi

Hasil penelitian ini menunjukkan bahwa senyawa gastroprotektif yang digunakan oleh responden dalam penelitian ini secara umum tidak efektif mengatasi keluhan dispepsia yang disebabkan oleh penggunaan obat anti inflamasi non steroid, efektifitasnya terbatas hanya untuk keluhan kembung abdomen.

Senyawa gastroprotektif yang paling banyak digunakan adalah ranitidin karena responden merupakan pasien ASKES dalam hal ini penulisan resep oleh dokter harus sesuai dengan formularium untuk pasien ASKES (DPHO ASKES).⁷ Berdasarkan DPHO ASKES edisi II tahun 2010, obat yang tercantum untuk tujuan profilaksis terhadap saluran cerna adalah kelas antasida dan antagonis reseptor H₂ histamin (ranitidin), sedangkan kelas terapi inhibitor pompa proton diindikasikan pada kondisi khusus (pendarahan saluran cerna).

Ranitidin termasuk antagonis reseptor H₂ histamin, bekerja menghambat kerja histamin pada sel parietal dan mengurangi sekresi asam lambung. Omeprazol dan lansoprazol termasuk golongan inhibitor pompa proton, obat ini tidak aktif pada pH netral tetapi dalam suasana asam akan aktif bereaksi dengan gugus sulfidil yang terdapat pada enzim H⁺/K⁺-ATPase suatu enzim yang bekerja sebagai pompa proton untuk mentranspor ion H⁺ keluar dari sel parietal. Reaksi ini menghambat kerja enzim secara *irreversible*, maka sekresi asam lambung akan terhenti sampai terjadi sintesa enzim yang baru.¹⁸

Suatu penelitian membandingkan omeprazol dan ranitidin dalam mencegah kejadian ulcer gastroduodenal pada pasien artritis yang mendapat terapi obat anti inflamasi non steroid. Hasil penelitian menunjukkan bahwa kelompok pasien yang mendapatkan profilaksis ranitidin mengalami ulcer lambung sebesar 16,3% dan ulcer duodenal sebesar 4,2% setelah 6 bulan, sedangkan kelompok yang mendapatkan omeprazol hanya 5,2%

pasien mengalami ulcer lambung dan 0,5% mengalami ulcer duodenal. Hasil penelitian ini menyatakan bahwa antagonis reseptor H₂ histamin hanya efektif untuk mencegah ulcer duodenal yang diinduksi oleh obat anti inflamasi non steroid, dan kurang efektif dibandingkan omeprazol sehingga penggunaan ranitidin untuk tujuan profilaksis ulcer gastroduodenal tidak direkomendasikan.¹⁴

Penelitian lain menyatakan bahwa tidak ada perbedaan tingkat insiden efek samping diklofenak dibandingkan dengan kombinasi diklofenak dengan misoprostol.¹⁹

Penelitian tentang pemberian gastroprotektif bersamaan dengan terapi obat anti inflamasi dilakukan juga oleh Carvajal *et al.* (2004).²⁰ Hasil penelitian ini menyatakan bahwa 41,6% pasien yang menggunakan obat anti inflamasi non steroid mendapatkan gastroprotektif. Gastroprotektif yang paling banyak digunakan adalah golongan inhibitor pompa proton diikuti dengan golongan antagonis reseptor H₂, antasida dan analog prostaglandin. Pemberian gastroprotektif dinyatakan meningkat dipengaruhi oleh faktor usia, lama pengobatan, penyakit kronik, riwayat gangguan saluran cerna dan penggunaan anti platelet bersamaan. Gastroprotektif lebih sering diberikan oleh dokter spesialis daripada dokter umum. Hasil penelitian ini juga menyatakan bahwa antagonis reseptor H₂ dan antasida tidak menunjukkan efikasi yang menguntungkan sebagai gastroprotektif terhadap obat anti inflamasi non steroid.

Penelitian lain tentang pencegahan toksisitas obat anti inflamasi non steroid terhadap saluran cerna atas menyatakan bahwa analog prostaglandin misoprostol mempunyai efikasi yang tinggi dalam hal mencegah ulcer duodenal dan ulcer lambung dan juga menurunkan insiden komplikasi ulcer yang diinduksi oleh obat anti

inflamasi non steroid. Efek samping seperti diare menyebabkan keterbatasan penggunaan obat ini. Inhibitor pompa proton seperti omeprazol dapat mencegah ulser duodenal, ulser lambung dan dispepsia terkait obat anti inflamasi non steroid. Efikasinya setara dengan misoprostol. Antagonis reseptor H2 pada dosis profilaksis ulser signifikan menurunkan tingkat ulser duodenal tetapi tidak efektif mengurangi ulser lambung. Efek terhadap kedua jenis ulser ini efektif ketika dosis digandakan.²¹

Simpulan

Obat anti inflamasi non steroid yang paling banyak diresepkan di poliklinik penyakit saraf Rumkital Dr. Mintohardjo adalah meloxicam, selanjutnya natrium diklofenak, asam mefenamat, piroxicam dan asetaminofen. Meloxicam secara bermakna menunjukkan resiko yang lebih kecil terhadap insiden saluran cerna daripada natrium diklofenak setelah 2 minggu pengobatan dalam hal keluhan nyeri abdomen dan kembung abdomen.

Daftar Acuan

- [1] Schnitzer TJ. Update on guidelines for the treatment of chronic musculoskeletal pain. *Clin. Rheumatol.* 2006; 25(Suppl 1):S22-S29.
- [2] Watson DJ, Harper SE, Zhao PL, Quan H, James A Bolognese JA, Simon TJ. Gastrointestinal tolerability of selective cyclooxygenase-2 (COX-2) inhibitor rofecoxib compared with nonselective COX-1 and COX-2 inhibitors in osteoarthritis. *Arch. Intern. Med.* 2000; 160:2998-3003.
- [3] Wolfe MM, Lichtenstein DR, Singh G. Gastrointestinal toxicity of nonsteroidal antiinflammatory drugs. *N. Engl. J. Med.* 1999; 340(24):1889-99.
- [4] Henry D, Lim LL, Garcia-Rodriguez LA, Perez-Gutthann S, Carson JL, Griffin M, et al. Variability in risk of gastrointestinal complications with individual non-steroidal anti-inflammatory drugs: result of a collaborative meta-analysis. *BMJ.* 1996; 312:1563-1566.
- [5] Sander GB, Mazzoleni LE, Francesconi CFM, et al. Development and validation of a cross-cultural questionnaire to evaluate nonulcer dyspepsia: The porto alegre dyspeptic symptoms questionnaire (PADYQ). *Dig. Dis. Sci.* 2004; 49:1822-1829.
- [6] Goldstein JL, Eisen GM, Burke TA, Penas BM, Lefkowitz J, Geis GS. Dyspepsia tolerability from the patients perspective: A comparison of celecoxib with diclofenac. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2002; 16: 819-827.
- [7] Sidharta P. *Neurologi klinis dalam praktek umum.* Jakarta: Dian Rakyat; 1985.
- [8] Anonim. *Daftar dan plafon harga obat (DPHO)*, edisi II; 2010.
- [9] Dequeker J, Hawkey C, Kahan A, Steinbrück K, Alegre C, Baumelou E, et al. Improvement in gastrointestinal tolerability of the selective cyclooxygenase (cox)-2 inhibitor, meloxicam, compared with piroxicam. *Br. J. Rheumatol.* 1998; 37:946-951.
- [10] Hawkey C, Kahan A, Steinbrück K, Alegre C, Baumelou E, Bégaud B. et al. 1998. Gastrointestinal tolerability of meloxicam compared to diclofenac in osteoarthritis patients. *Br. J. Rheumatol.* 1998; 37:937-945.
- [11] Valat JP, Accardo S, Reginster JY, Wouters M, Hettich M, Lieu PL. A comparison of the efficacy and tolerability of meloxicam and diclofenac in the treatment of patients with osteoarthritis of the lumbar spine. *Inflamm. Res.* 2001; 50(Suppl 1): S30-S34.
- [12] Ganiswarna S.G. *Farmakologi dan terapi*, Edisi 4. Jakarta: Bagian Farmakologi Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia; 1995.
- [13] Astrazeneca. *Non-steroidal anti-inflammatory drug (NSAID) associated upper gastrointestinal side-effects.* (internet) [cited 2011 January 15]. Available from <http://www.gastrosource.com/disease-area-information>.
- [14] Lee A. *Adverse drug reactions.* 2nd ed. London: Pharmaceutical Press; 2006.
- [15] Katzung BG. *Farmakologi dasar dan klinik.* Edisi 3. Jakarta: EGC; 1995.
- [16] Craig CR, Stitzel RE. *Modern pharmacology with clinical applications*, 6th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2004.
- [17] Dipiro JT, Talbert RL, Yee GC, Matzke GR, Wells BG, Posey L. *Pharmacotherapy: A pathophysiologic approach.* 6th ed. New York: McGraw-Hill; 2005.
- [18] Herfindal ET, Gourley DR, Hart LL. *Clinical pharmacy and therapeutics.* 5th ed. Baltimore: William & Wilkins; 1992.
- [19] Shi W, Wang YM, Li SL, Yan M, Li D, Chen BY, et al. Risk factors of adverse drug reaction from non-steroidal anti-inflammatory drugs in shanghai patients with arthropathy. *Acta Pharmacol. Sin.* 2004; 25(3):357-365.
- [20] Carvajal A, Arias LH, Vega E, Sánchez JA, Rodríguez IM, Ortega PG, et al. Gastroprotection during the administration of non-steroidal anti-inflammatory drugs. A drug-utilization study. *Eur. J. Clin. Pharmacol.* 2004; 60:439-444.
- [21] Scheiman MJ. Preventing NSAID toxicity to the upper gastrointestinal tract. *J. Gastroenterology.* 1999; 2:205-213.